

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amiodarona Accord 30mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 30 mg de amiodarona clorhidrato.

Cada jeringa de 10 ml contiene 300 mg de amiodarona clorhidrato.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada jeringa contiene:  
20mg/ml de alcohol bencílico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Solución clara, de incolora a color amarillo pálido, prácticamente libre de partículas.

pH 3,0 – 5,0

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amiodarona Accord está indicado para el tratamiento en adultos con:

- Arritmias ventriculares taquicárdicas, sintomáticas, graves.
- Arritmias taquicárdicas supraventriculares sintomáticas que requieren tratamiento, como
  - Taquicardia de la unión auriculoventricular
  - Taquicardia supraventricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White o
  - Fibrilación auricular paroxística

Esta indicación aplica a pacientes que no respondan a otros antiarrítmicos o para los que otros antiarrítmicos no están indicados.

El tratamiento debe ser iniciado normalmente y monitorizado en un hospital o bajo supervisión de un especialista.

La solución inyectable se utilizará normalmente sólo en un hospital y cuando se requiera una respuesta rápida o cuando la administración oral no sea posible. La solución inyectable solo debe utilizarse para iniciar el tratamiento

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para el *tratamiento de ataque o inicial*, es posible una inyección intravenosa o una perfusión intravenosa. En general, la inyección intravenosa no está recomendada. Mientras sea posible, la perfusión intravenosa será la vía preferente (véase sección 4.4.).

## **Perfusión intravenosa**

Dosis inicial o de ataque: la dosis habitual recomendada es de 5 mg/kg de peso administrada por perfusión intravenosa en un periodo de 20 minutos a 2 horas. Se debe administrar en solución diluida en 250 ml de dextrosa al 5%.

El efecto terapéutico se manifiesta desde los primeros minutos y va disminuyendo paulatinamente. Por lo tanto, se debe instaurar una perfusión de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento: perfundir hasta 1200 mg (10-20 mg/kg de peso corporal) diluido en 250-500 ml de dextrosa al 5% cada 24 horas; la velocidad de perfusión deberá ajustarse según la respuesta clínica (ver sección 4.4.).

### Cambio de tratamiento intravenoso a oral

Tan pronto como se consiga una adecuada respuesta se debe iniciar de forma concomitante el tratamiento oral a la dosis de carga habitual. Amiodarona Accord debe entonces retirarse gradualmente.

## **Inyección intravenosa (ver sección 4.4)**

En situaciones de emergencia clínica, el medicamento puede, a discreción del facultativo, administrarse como una inyección lenta de 150 mg – 300 mg (5 mg/kg de peso corporal) en 10-20 ml de dextrosa al 5% durante un mínimo de 3 minutos. Esto no debería repetirse durante al menos 15 minutos, incluso si la dosis máxima no se ha administrado en la primera inyección. Los pacientes tratados por esta vía con amiodarona deben ser monitorizados estrechamente, p. ej. en una unidad de cuidados intensivos (ver sección 4.4).

Resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación: la dosis IV inicial es de 300 mg (o 5 mg/kg) diluidos en 20 ml de dextrosa al 5%, e inyectados rápidamente. Se debe tener en cuenta una dosis IV adicional de 150 mg (o 2,5 mg/kg) si la fibrilación ventricular persiste.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en niños. En las secciones 5.1 y 5.2 se incluyen los datos disponibles actualmente pero no se puede realizar ninguna recomendación posológica.

Debido a la presencia de alcohol bencílico, amiodarona por vía intravenosa no se debe utilizar en prematuros, neonatos y niños hasta 3 años de edad (ver sección 4.3).

### Población de edad avanzada:

Como en todos los pacientes es importante utilizar la dosis mínima efectiva. Aunque no hay evidencia de que los requerimientos posológicos sean distintos en pacientes de edad avanzada, puede haber más susceptibilidad a bradicardia y defectos en la conducción si se utilizan dosis demasiado altas. Se debe prestar particular atención y monitorizar a la función tiroidea (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

### Insuficiencia renal y hepática

A pesar de que no se ha definido ningún ajuste de dosis para pacientes con anomalías renales o hepáticas, durante el tratamiento crónico con amiodarona oral es recomendable una monitorización estrecha en pacientes de edad avanzada, p. ej. en una unidad de cuidados intensivos.

## **Forma de administración**

Para **perfusión intravenosa**, la amiodarona **debe diluirse** según las instrucciones anteriores antes de su uso.

Para **inyección intravenosa lenta** (solo durante emergencias clínicas), **la amiodarona debe diluirse más**, con 10 o 20 ml de dextrosa al 5% dependiendo de la dosis administrada y la indicación. P.ej. Para

reanimación cardiopulmonar, diluya el contenido de una jeringa (300 mg /10 ml) más con 20 ml de dextrosa al 5%

Para un solo uso.

Sólo puede usarse solución de dextrosa al 5% para la perfusión (ver sección 6.2).

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Para evitar la flebitis, debe colocarse un catéter venoso central durante la perfusión continua.

La solución inyectable de amiodarona suele utilizarse solamente para iniciar el tratamiento, no durante más de una semana.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (amiodarona), al yodo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (una jeringa contiene aproximadamente 112 mg de yodo).
- Bradicardia sinusal y bloqueo sino-auricular cardíaco.
- Amiodarona debe utilizarse solamente en unidades especializadas junto con un marcapasos en pacientes con trastornos de la conducción (alto grado de bloqueo auriculo-ventricular, bloqueo bifascicular o trifascicular) o con enfermedad del nódulo sinusal.
- Pacientes con síndrome de Brugada.
- Evidencia o historial de trastorno tiroideo. Se deben realizar controles de la función tiroidea cuando se considere, en todos los pacientes antes del tratamiento.
- Fallo respiratorio grave, colapso circulatorio o hipotensión arterial grave. Cuando se usa amiodarona por inyección en bolo también se consideran contraindicaciones la hipotensión, el fallo cardíaco y la cardiomiopatía
- La combinación de amiodarona con medicamentos que puedan causar arritmia torsade de pointes (ver sección 4.5).
- QT prolongada preexistente
- Hipopotasemia
- Historial de edema angioneurótico (hereditario o idiopático, p.ej. como resultado de un tratamiento previo con amiodarona).
- Tratamiento simultáneo con inhibidores de la MAO.
- Debido a la presencia de alcohol bencílico, la administración intravenosa de amiodarona está contraindicada en bebés prematuros, neonatos y niños de hasta 3 años de edad.
- Embarazo: excepto en circunstancias excepcionales y salvo que se claramente necesario (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).

Todas las contraindicaciones arriba mencionadas no aplican cuando amiodarona se utiliza para la resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también sección 4.3.

La inyección IV está generalmente desaconsejada a causa de los riesgos hemodinámicos (hipotensión grave, colapso circulatorio); por tanto, siempre que sea posible es preferible la administración mediante perfusión intravenosa.

La administración por inyección debe limitarse a las situaciones de emergencia cuando las demás alternativas terapéuticas hayan fracasado. Sólo debe utilizarse en unidades de cuidados intensivos y bajo monitorización continua (ECG, tensión arterial).

La dosificación es de aproximadamente de 5 mg/kg de masa corporal. Excepto en resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación, la amiodarona debe inyectarse en un tiempo mínimo de 3 minutos y no debe ser administrada una segunda inyección

intravenosa antes de que pasen 15 minutos tras la primera inyección, aunque solamente se haya administrado una única ampolla (riesgo de colapso irreversible).

No se deben mezclar otras preparaciones en la misma jeringa. No administrar otras preparaciones en la misma línea. Si el tratamiento debe prolongarse, este debe realizarse mediante perfusión intravenosa (ver sección 4.2).

#### **Trastornos cardíacos:**

- En pacientes de edad avanzada, la frecuencia cardíaca puede disminuir de manera marcada.
- El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardíaco.
- Como consecuencia de los efectos proarritmogénicos de la amiodarona se han notificado nuevas arritmias o episodios de empeoramiento de las arritmias tratadas, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe valorar la necesidad de retirada del tratamiento con amiodarona. Asimismo, es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarritmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardíaca. Se notifican más raramente los efectos proarritmicos con amiodarona que con otros antiarrítmicos y generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos (ver sección 4.5 y 4.8). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.
- Durante tratamientos a largo plazo (después de cambiar a terapia oral), se deben realizar pruebas cardiológicas en intervalos regulares durante el tratamiento (p.ej. en intervalos de un mes con un ECG estándar o de tres meses con un ECG a largo plazo, si es necesario, ECG de esfuerzo). El tratamiento deberá reevaluarse si los parámetros individuales se deterioran (p.ej. si el intervalo QRS o el intervalo QT se alarga más de un 25%, o el intervalo PQ más de un 50%, o el QT se prolonga en más de 500 ms, o se observa un aumento en el número o severidad de arritmias cardíacas).

#### **Disfunción primaria del injerto (PDI) postrasplante cardíaco:**

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de DPI.

La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción izquierda, derecha o biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía de trasplante para la que no existe una causa secundaria identificable (ver sección 4.8). La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo lo antes posible antes del trasplante.

#### **Bradicardia grave y bloqueo cardíaco:**

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona.

Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman un tratamiento que contiene sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito con anterioridad a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar con un tratamiento que contiene sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante con un tratamiento que contiene sofosbuvir, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Todos los pacientes tratados con amiodarona en combinación con sofosbuvir deben advertidos de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco y deben ser aconsejados para que contacten urgentemente con el médico si los experimentan.

### **Hipertiroidismo e hipotiroidismo:**

El hipertiroidismo puede ocurrir durante la terapia o hasta unos meses después de suspender la terapia con amiodarona. El médico debe considerar los siguientes síntomas, generalmente leves:

pérdida de peso, taquicardia, temblor, nerviosismo, aumento de la sudoración e intolerancia al calor, recurrencia de arritmias o angina de pecho, insuficiencia cardíaca.

El diagnóstico clínico del hipertiroidismo se confirma mediante la evidencia de una TSH ultrasensible significativamente reducida y un aumento de los valores de la T3 y la T4.

Si se demuestra hipertiroidismo, se debe interrumpir el tratamiento con amiodarona. Se produce una mejoría pocos meses después de interrumpir el tratamiento y se acompaña de una normalización de las pruebas de función tiroidea.

En casos graves (algunos mortales), se debe iniciar un tratamiento de emergencia individual con fármacos antitiroideos, betabloqueantes y/o corticosteroides.

### Glándula tiroides:

Debido al riesgo de desarrollar disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo) durante el tratamiento con amiodarona, se deben realizar pruebas de función tiroidea antes de iniciar el tratamiento.

Durante la terapia y hasta aproximadamente un año después de la interrupción de la terapia, estos exámenes deben repetirse a intervalos regulares y los pacientes deben examinarse para detectar signos clínicos de hiper o hipotiroidismo.

La amiodarona contiene yodo y, por tanto, puede interferir con la captación de yodo radiactivo. Sin embargo, la prueba de función tiroidea (T3 libre, T4 libre, uTSH) sigue siendo interpretable. La amiodarona inhibe la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y puede provocar un aumento de los valores de T4 y una reducción de los valores de T3 en pacientes clínicamente normales (eutiroideos). Esta constelación de hallazgos por sí sola no debería conducir a la interrupción del tratamiento.

Los siguientes síntomas pueden indicar hipotiroidismo:

Aumento de peso, sensibilidad al frío, fatiga, bradicardia extrema más allá de los efectos esperados con el tratamiento con amiodarona.

El diagnóstico clínico del hipotiroidismo se confirma mediante la evidencia de un aumento significativo de la TSH ultrasensible y una reducción de la T4. El eutiroidismo por lo general ocurre entre uno y tres meses después de suspender el tratamiento.

Si se demuestra hipotiroidismo, la dosis de amiodarona debe reducirse si es posible y/o debe iniciarse la sustitución de levotiroxina. En algunos casos, es posible que deba interrumpirse el tratamiento con amiodarona.

### **Trastornos pulmonares:**

- El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial o neumonitis por hipersensibilidad.
- Por lo tanto, se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de función pulmonar antes de iniciar el tratamiento, si es posible. Durante el curso de una terapia a largo plazo (p. ej., después de cambiar a amiodarona oral), estos exámenes deben repetirse a intervalos de 3 a 6 meses. En pacientes con enfermedades pulmonares graves, la función pulmonar debe examinarse con mayor frecuencia, ya que estos pacientes tienen un peor pronóstico en caso de toxicidad pulmonar inducida por amiodarona.
- En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa.

- En pacientes que desarrollan toxicidad pulmonar como disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro general del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe realizar una radiografía de tórax.
- En casos de neumonitis intersticial, se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona los signos clínicos suelen resolverse en 3 o 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses, debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).
- En casos de neumonitis por hipersensibilidad el tratamiento con amiodarona debe interrumpirse, y se debe iniciar un tratamiento con corticoesteroides.
- Se han observado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección 4.5 y sección 4.8).

#### **Trastornos hepáticos (ver sección 4.8):**

- Tan pronto como se inicie el tratamiento con amiodarona y regularmente durante éste, se recomienda una monitorización estrecha de las pruebas de función hepática (transaminasas).
- Durante la administración oral o intravenosa y en las primeras 24 horas tras la administración de amiodarona IV, pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas (incluyendo insuficiencia hepatocelular grave o insuficiencia hepática, a veces mortal) y trastornos hepáticos crónicos. Debido a esto, se debe reducir la dosis de amiodarona o interrumpir el tratamiento si el aumento de las transaminasas excede tres veces los valores de referencia.
- Los signos clínicos y biológicos de las alteraciones hepáticas crónicas debidos a la administración oral de amiodarona pueden ser mínimos (hepatomegalia, transaminasas aumentadas hasta 5 veces los valores de referencia) y reversibles tras la interrupción del tratamiento, pero se han detectado algunos casos de desenlace mortal.

#### **Trastornos oculares (ver sección 4.8):**

Durante el tratamiento con amiodarona está indicado realizar exámenes oftalmológicos regulares incluyendo fundoscopia y exámenes con lámpara de hendidura.

Debe practicarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia en caso de aparecer visión borrosa o disminución de la visión. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe cesar el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera.

#### **Reacciones bullosas graves:**

Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.8). Si aparecen con amiodarona síntomas o signos de SSJ, NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

#### **Trastornos neuromusculares (ver sección 4.8):**

La amiodarona puede provocar neuropatías y/o miopatías periféricas. Por lo general, estas se resuelven unos meses después de la interrupción, pero en algunos casos pueden no ser completamente reversibles.

#### **Piel:**

Debe evitarse la exposición al sol durante el tratamiento con amiodarona; esto también se aplica a las exposiciones a luz ultravioleta y solárium. Si esto no es posible, las áreas descubiertas de la piel, especialmente la cara, deben protegerse con una pomada de protección solar con un factor de protección solar alto. Incluso después de interrumpir el tratamiento con amiodarona se seguirá necesitando protección solar durante algún tiempo.

#### **Interacciones farmacológicas (ver sección 4.5):**

- No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes fármacos: beta-bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que pueden causar hipopotasemia.

- Amiodarona por vía intravenosa debe ser empleada únicamente en la unidad de cuidados intensivos y bajo monitorización continua (ECG, tensión arterial).

Para evitar reacciones en el lugar de inyección, amiodarona IV deberá, siempre que sea posible, administrarse por una vía venosa central (ver sección 4.8).

Se debería tener precaución en casos de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia cardíaca severa o no compensada.

Recientemente se han comunicado casos de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración iv que pudieran deberse al disolvente (polisorbato 80) que la vehiculiza, en lugar del propio medicamento.

- **Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por este motivo, no se recomienda el uso de amiodarona en estos pacientes.

Amiodarona inyectable contiene alcohol bencílico (20 mg/ml) (ver sección 2). El alcohol bencílico podría provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años.

Se han notificado casos de “síndrome de respiración jadeante” mortales en neonatos tras la administración intravenosa de soluciones que contienen este conservante. Los síntomas incluyen un inicio destacado del síndrome de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad.

- **Anestesia:** antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona (ver sección 4.5).
- **Monitorización:** Durante el tratamiento es necesario monitorizar los niveles de potasio sérico y transaminasas (ver sección 4.4).
- **Trastornos electrolíticos:** La hipopotasemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

#### ***Advertencia sobre excipientes***

Este medicamento contiene 200 mg de alcohol bencílico en cada jeringa de 10 ml que equivale a 20 mg/ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas.

En aquellos pacientes con enfermedad hepática o renal, o aquellas que estén embarazadas o en período de lactancia, las grandes cantidades de alcohol bencílico se deben usar con precaución y sólo si es necesario, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Medicamentos que inducen “torsades de pointes”:

Está contraindicado el tratamiento combinado con medicamentos que pueden inducir “torsades de pointes” (ver sección 4.3); por ejemplo:

- Fármacos antiarrítmicos de Clase Ia, p.ej., quinidina, procainamida, disopiramida
- Fármacos antiarrítmicos de Clase III, p.ej., sotalol, bretylium
- Fármacos no antiarrítmicos como vincamina,
- Eritromicina intravenosa, co-trimoxazol o pentamidina inyectable

- Algunos antipsicóticos, p.ej., clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, flufenazina, sulpirida, tiaprida, pimozida, haloperidol, amisulprida y sertindol, dado que estos fármacos tienen un efecto arritmogénico y/o inhibir la actividad del CYP3A4 y puede incrementar los niveles plasmáticos de amiodarona.
- Litio y antidepresivos tricíclicos, p.ej. doxepina, maprotilin, amitriptilina
- Algunos antihistamínicos, p. ej. terfenadina, astemizol, mizolastina
- Anti malaricos, p.ej. quinina, mefloquina, cloroquina, halofantrina
- Moxifloxacin
- Inhibidores de la MAO

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT:

La administración de amiodarona junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT debe basarse en una cuidadosa evaluación de los riesgos potenciales y los beneficios para cada paciente, ya que el riesgo de *torsades de pointes* puede incrementarse. La prolongación del intervalo QT debe monitorizarse.

#### Fluoroquinolonas

Ha habido informes raros de prolongación del intervalo QTc, con o sin *torsades de pointes*, en pacientes que toman amiodarona con fluoroquinolonas. Se debe evitar el uso concomitante de amiodarona con fluoroquinolonas (el uso concomitante con moxifloxacin está contraindicado, ver arriba).

#### Medicamentos que reducen el ritmo cardiaco o producen trastornos en la automaticidad o en la conducción

No se recomienda el tratamiento combinado con los siguientes fármacos:

Betabloqueantes y ciertos bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem, verapamil); puede producirse una potenciación de las propiedades cronotrópicas negativas y de los efectos retardadores de la conducción.

Fármacos que causan hipopotasemia:

Los laxantes estimulantes pueden causar hipopotasemia, aumentando así el riesgo de *torsades de pointes*; deben usarse otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución con la terapia combinada con los siguientes medicamentos que también pueden causar hipopotasemia y / o hipomagnesemia: diuréticos solos o combinados (por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida), corticosteroides sistémicos (glucocorticoides, mineralocorticoides), tetracosactida, anfotericina B intravenosa.

En casos de hipopotasemia, se deben tomar medidas correctivas y monitorear el intervalo QT. En caso de *torsades de pointes*, no se deben administrar agentes antiarrítmicos; se puede instituir marcapasos y se puede utilizar magnesio IV.

#### Anestesia general (ver secciones 4.4. y 4.8):

Se recomienda precaución en pacientes bajo anestesia general o que estén recibiendo altas dosis de oxígeno.

Se han notificado complicaciones potencialmente graves en pacientes que toman amiodarona y que están sometidos a anestesia general: bradicardia que no responde a atropina, hipotensión, alteraciones de la conducción, disminución del gasto cardiaco.

Se han observado unos pocos casos de síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía. Puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno. El anestesista debe saber que el paciente está tomando amiodarona.

#### Efecto de amiodarona clorhidrato sobre otros medicamentos

La amiodarona y/o su metabolito, la desetilamiodarona, inhiben el CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y la glicoproteína P y pueden aumentar la exposición de sus sustratos. Debido a la larga vida



media de la amiodarona, se pueden observar interacciones durante varios meses después de suspender la amiodarona.

#### Sustratos Gp-P

Amiodarona es un inhibidor de la Gp-P. Se espera que la coadministración con sustratos de la Gp-P incremente los niveles plasmáticos de éstos.

#### Digoxina:

La administración de amiodarona a un paciente que ya recibe digoxina provocará un aumento de la concentración plasmática de digoxina y, por tanto, precipitará los síntomas y signos asociados con niveles elevados de digoxina; pueden producirse alteraciones en el automatismo (bradicardia excesiva) y la conducción. Se recomienda la monitorización del ECG clínico y biológica para observar signos de toxicidad digital y la dosis de digoxina debe reducirse a la mitad. También es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

#### Dabigatran:

Se debe tener precaución cuando amiodarona se administre con dabigatran debido al riesgo de hemorragia. Puede ser necesario ajustar la posología de dabigatran según su Ficha Técnica.

#### Sustratos del CYP2C9

Amiodarona aumenta las concentraciones de los sustratos del CYP2C9 como los anticoagulantes orales (warfarina o fenprocumón) y fenitoína por inhibición del citocromo P450 2C9.

#### Warfarina o fenprocumón:

La combinación de warfarina y fenprocumón con amiodarona puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales y por tanto aumenta el riesgo de hemorragia. Es recomendada una monitorización más frecuente de los niveles de protrombina (INR) durante y después del tratamiento con amiodarona. La dosis de anticoagulantes orales (warfarina, fenprocumón) debe reducirse en consecuencia.

#### Fenitoína:

La combinación de fenitoína con amiodarona puede provocar una sobredosis de fenitoína, dando lugar a signos neurológicos. Se debe reducir la dosis de fenitoína tan pronto como aparezcan signos de sobredosis (por ejemplo, alteraciones visuales, temblores, mareos) y se deben determinar los niveles plasmáticos de fenitoína.

#### Sustratos del CYP2D6

##### -Flecainida:

Dado que la flecainida es metabolizada principalmente por CYP 2D6, al inhibir esta isoenzima, la amiodarona puede aumentar los niveles plasmáticos de flecainida; se recomienda reducir la dosis de flecainida en un 50% y vigilar de cerca al paciente para detectar efectos adversos. En tales circunstancias, se recomienda encarecidamente controlar los niveles plasmáticos de flecainida.

#### Sustratos de CYP 3A4:

La amiodarona es un inhibidor de la isoenzima del citocromo 3A4 microsomal hepático (CYP 3A4). Esta inhibición puede resultar en niveles plasmáticos inesperadamente altos de otros fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4.

- Ciclosporina: los niveles plasmáticos de ciclosporina pueden aumentar hasta 2 veces cuando se usa en combinación. Puede ser necesario reducir la dosis de ciclosporina para mantener la concentración plasmática dentro del rango terapéutico.
- Estatinas: el riesgo de toxicidad muscular (miopatía / rabdomiólisis) aumenta con la administración concomitante de amiodarona con estatinas metabolizadas por CYP 3A4 como simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Se recomienda utilizar una estatina no metabolizada por CYP450 3A4 cuando se administra con amiodarona.

- Otros fármacos metabolizados por el citocromo P450 3A4: ejemplos de estos fármacos son lidocaína, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanilo, midazolam, triazolam, antibióticos macrólidos (claritromicina), dihidroergotamina, ergotamina y colchicina.

#### Interacción con sustratos de otras isoenzimas CYP 450

Los estudios de in vitro muestran que la amiodarona también tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 a través de su principal metabolito. Cuando se administra de forma concomitante, se esperaría que la amiodarona aumentara la concentración plasmática de fármacos cuyo metabolismo depende de CYP 1A2, CYP 2C19 y CYP 2D6.

#### Efecto de otros productos sobre amiodarona clorhidrato

Los inhibidores de CYP3A4 y los inhibidores de CYP2C8 pueden tener el potencial de inhibir el metabolismo de la amiodarona y aumentar su exposición. Se recomienda evitar los inhibidores del CYP 3A4 (p. ej., zumo de pomelo y determinados medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

#### Otras interacciones medicamentosas con amiodarona (ver sección 4.4)

La coadministración de amiodarona con regímenes que contienen sofosbuvir puede provocar una bradicardia sintomática grave.

Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda la monitorización cardíaca (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Se dispone de datos sobre un número limitado de embarazos expuestos. La amiodarona y la N-desetilamiodarona atraviesan la barrera placentaria y alcanzan el 10-25% de las concentraciones plasmáticas de la madre en el niño. Las complicaciones más frecuentes incluyen deterioro del crecimiento, parto prematuro y deterioro de la función de la glándula tiroides en los recién nacidos. Se observó hipotiroidismo, bradicardia e intervalos QT prolongados en aproximadamente el 10% de los recién nacidos. En casos aislados se encontró un aumento de la glándula tiroides o soplos cardíacos. La tasa de malformaciones no parece aumentar. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de defectos cardíacos. Por lo tanto, la amiodarona no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y se debe sopesar el riesgo real de recurrencia de arritmias potencialmente mortales frente al posible riesgo para el feto.

Dada la larga vida media de la amiodarona, las mujeres en edad fértil deberían planificar un embarazo que comience al menos medio año después de finalizar la terapia, para evitar la exposición del embrión/feto durante la primera etapa del embarazo.

La amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto en circunstancias excepcionales (ver sección 4.3).

#### Lactancia

La amiodarona y su metabolito activo se excretan en la leche materna en cantidades significativas. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con amiodarona (ver sección 4.3). Si se requiere tratamiento durante el período de lactancia, o si se tomó amiodarona durante el embarazo, se debe interrumpir la lactancia.

#### Fertilidad

Se encontraron niveles séricos elevados de LH y FSH en pacientes masculinos después de un tratamiento a largo plazo que indica disfunciones testiculares.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Amiodarona puede afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. El tratamiento con este medicamento requiere supervisión médica regular. Este medicamento, incluso cuando se utiliza según las instrucciones, puede modificar el tiempo de reacción hasta el punto de que la capacidad para participar

activamente en el tráfico rodado, utilizar maquinaria o trabajar sin un agarre seguro se vea afectada. Esto se aplica específicamente, al iniciar el tratamiento, aumentar la dosis y cambiar el medicamento, así como en combinación con alcohol.

#### 4.8. Reacciones adversas

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardiaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas mencionadas abajo se define según la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ );

Muy raras ( $< 1/10,000$ );

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy raras
  - Trombocitopenia
  - Anemia aplásica o hemolítica
- Frecuencia no conocida:
  - Neutropenia.
  - Agranulocitosis.

##### Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raras: shock anafiláctico.
- Frecuencia no conocida: edema angioneurótico (edema de Quincke).

##### Trastornos endocrinos:

- Frecuentes: hiper- e hipotiroidismo. Se ha reportado hipertiroidismo severo (en casos individuales con resultado fatal) (ver sección 4.4).
- Muy raras: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

##### Trastornos psiquiátricos:

- Frecuentes: disminución del líbido
- Frecuencia no conocida: estado de delirio (incluido estado de confusión), alucinación.

##### Trastornos del sistema nervioso central:

- Frecuentes:
  - Temblor extrapiramidal
  - Pesadillas
  - Alteración del sueño
- Poco frecuente:
  - Neuropatías y / o miopatías sensoriales periféricas, normalmente reversibles tras la suspensión del fármaco (ver sección 4.4).
  - Mareos
  - Problemas de coordinación
  - Parestesia
- Muy raras:

- Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri)
- Ataxia cerebral
- Dolor de cabeza.

#### Trastornos oculares:

- Muy frecuentes: microdepósitos en la superficie anterior de la córnea del ojo (también se puede llamar córnea verticillata), que generalmente se limitan a la región de debajo de la pupila y pueden causar alteraciones visuales (visión borrosa, halos de color alrededor de las fuentes de luz). Los microdepósitos consisten en depósitos de lípidos complejos y generalmente desaparecen de 6 a 12 meses después de la interrupción del fármaco.
- Muy raras: neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera (ver sección 4.4).

#### Trastornos cardíacos:

- Frecuentes:
  - Bradicardia, generalmente moderada.
- Poco frecuentes:
  - Alteraciones de la conducción (bloqueo SA, bloqueo AV)
  - Episodios de inicio o empeoramiento de la arritmia, seguidas en algunos casos de parada cardíaca (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Muy raras:
  - Bradicardia acusada, paro sinusal requiriéndose la interrupción de amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o pacientes de edad avanzada.
- Frecuencia no conocida:
  - Torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 5.1). Se han reportado casos individuales de fibrilación/flutter.

#### Trastornos vasculares:

- Frecuentes: disminución de la presión sanguínea, generalmente moderada y de forma transitoria. Se han notificado casos de hipotensión grave o colapso después de una sobredosis o una inyección demasiado rápida.
- Raras: vasculitis
- Muy raras: sofocos.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Frecuentes:
  - Neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis alveolar o neumonitis o fibrosis intersticial, en ocasiones mortales (ver sección 4.4).
  - Pleuresía, bronquiolititis obliterante con neumonía organizada / BOOP
- Muy raras:
  - Complicaciones respiratorias graves (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto), algunas veces mortal, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía; puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección 4.4 y sección 4.5).
  - Broncoespasmo y/o apnea en caso de insuficiencia respiratoria grave, principalmente en pacientes asmáticos.

#### Trastornos gastrointestinales:

- Muy raras:
  - Náuseas, vómitos
  - Alteración del gusto al inicio del tratamiento (durante la administración de la dosis de carga; desaparece después de la reducción de la dosis).
- Poco frecuentes:
  - Dolor abdominal, hinchazón
  - Estreñimiento
  - Anorexia

- Frecuencia no conocida:
  - Pancreatitis / pancreatitis aguda

#### Trastornos hepatobiliares:

- Muy frecuentes:
  - Elevación aislada y a menudo moderada de las transaminasas en suero (de 1,5 a 3 veces de los valores de referencia) al inicio de la terapia. Éstas pueden volver a la normalidad con una reducción de la dosis e incluso espontáneamente.
- Frecuentes:
  - Trastornos hepáticos agudos con elevación de transaminasas séricas y/o ictericia, incluyendo insuficiencia hepática, algunas veces con desenlace mortal (ver sección 4.4).
- Muy raras:
  - Enfermedad hepática crónica (en casos individuales con desenlace fatal), cirrosis hepática.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Muy frecuentes: fotosensibilización con aumento de la tendencia a las quemaduras solares, que puede provocar eritema y erupción cutánea (ver sección 4.4).
- Común:
  - Eczema
  - El tratamiento prolongado con amiodarona (después del cambio a la terapia oral) puede producir hiperpigmentación con decoloración de la piel de negro violeta a gris pizarra (pseudocianosis), especialmente en las áreas del cuerpo expuestas a la luz solar. La decoloración desaparecerá lentamente dentro de 1-4 años después de suspender la preparación.
- Muy raro:
  - Sudoración
  - Eritema bajo radioterapia
  - Eritema nudoso
  - Dermatitis exfoliativa
  - Alopecia
- Frecuencia no conocida: urticaria, reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET)/síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuentes: debilidad muscular
- Frecuencia no conocida: dolor de espalda.

#### Trastornos renales y urinarios:

- Raras: alteración temporal de la función renal

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Muy raras:
  - Epididimitis
  - Disfunción eréctil

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección tales como dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección, cambios de la pigmentación.
- Poco frecuentes: cansancio.

#### Investigaciones

- Muy raras: aumento de la creatinina sérica.

### Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- Frecuencia no conocida: disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco (ver sección 4.4)

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

No hay información disponible acerca de la sobredosificación con amiodarona intravenosa.

En casos de sobredosis aguda o administración intravenosa demasiado rápida, se puede observar lo siguiente: náuseas, vómitos, estreñimiento, sudoración, bradicardia, alteraciones de la conducción e intervalo QT prolongado. Después de una sobredosis importante, también debe esperarse la aparición de hipotensión, bloqueo cardíaco y torsades de pointes. En casos excepcionales, puede producirse hipertiroidismo.

Después de una sobredosis importante, se debe realizar una monitorización prolongada del ECG. Se debe considerar la admisión a la unidad de cuidados intensivos. La hipotensión se puede tratar con perfusión de líquidos o vasopresores. Puede estar indicado el uso de agentes adrenérgicos alfa o beta o estimulación temporal. Deben evitarse los antiarrítmicos de clase Ia y III, ya que están asociados con la prolongación del intervalo QT y la inducción de torsades de pointes. El tratamiento adicional debe ser de apoyo y sintomático. El paciente debe ser monitoreado y si ocurre bradicardia, se pueden administrar beta-adrenoestimulantes o glucagón. También pueden ocurrir ataques de taquicardia ventricular que se resuelven espontáneamente. Se han reportado casos de insuficiencia circulatoria e insuficiencia hepática. La bradicardia causada por la inyección de amiodarona es resistente a la atropina.

Debido a la farmacocinética de la amiodarona, se recomienda una vigilancia adecuada y prolongada del paciente, particularmente su estado cardíaco. Ni la amiodarona ni sus metabolitos son dializables.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, antiarrítmicos clase III.  
Código ATC: C01B D01

#### Mecanismo de acción:

La amiodarona es un derivado de benzofurano diodado y se clasifica como un agente antiarrítmico de clase III debido a su capacidad para aumentar la duración del potencial de acción cardíaco en los miocitos auriculares y ventriculares mediante el bloqueo de los canales de K<sup>+</sup> cardíacos (principalmente del componente rápido de la corriente rectificadora retardada de K<sup>+</sup>, IKr). Por tanto, prolonga el período refractario del potencial de acción que conduce a la depresión de las ectopias y arritmias de reentrada y a la prolongación del intervalo QTc en el ECG. Además, la amiodarona también bloquea las corrientes cardíacas de Na<sup>+</sup> (efecto de clase I) y las corrientes de Ca<sup>2+</sup> (efecto de clase IV). Esto último puede conducir a una conducción más lenta a través de los ganglios sinoauriculares y auriculoventriculares.

Durante la administración a largo plazo, la amiodarona también parece inhibir el tráfico de canales iónicos desde el retículo endoplásmico a la membrana plasmática en los miocitos cardíacos, y estos efectos pueden contribuir a las acciones electrofisiológicas cardíacas de la amiodarona en administración crónica.

#### Efectos farmacodinámicos:

La amiodarona es un antagonista no competitivo de los adrenoceptores  $\beta$  y  $\alpha$  y, por tanto, tiene efectos hemodinámicos: dilatación de las arterias coronarias y vasodilatación periférica que conduce a una

reducción de la presión arterial sistémica. Los efectos inotrópicos negativos, cronotrópicos negativos y dromotrópicos negativos parecen ser inducidos por los efectos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos inducidos por la amiodarona.

Algunos efectos de la amiodarona son comparables con el hipotiroidismo, lo que podría deberse a la inhibición de la síntesis de la hormona tiroidea. La amiodarona es un potente inhibidor de la actividad yodotironina-5'-monodesiodinasa (la principal enzima convertidora de T4-T3). En ratas, se han observado aumentos de la hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (T4) y triyodotironina inversa (rT3) sérica y disminuciones de la triyodotironina (T3) sérica como resultado de la inhibición de la desyodación de T4 a T3. Estas acciones antitiroideas de la amiodarona podrían contribuir a sus efectos electrofisiológicos cardíacos.

El principal metabolito N-desetilamiodarona tiene efectos sobre la electrofisiología cardíaca similares a los del compuesto original.

#### Eficacia clínica y seguridad:

La seguridad y eficacia de amiodarona IV en pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria debido a la fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación se han evaluado en 2 estudios doble-ciego: el estudio ARREST, donde se compara amiodarona con placebo, y el estudio ALIVE, en el que se compara amiodarona con lidocaína. La principal conclusión de ambos estudios fue la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario.

En el estudio ARREST, 504 pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria, como consecuencia de una fibrilación o una taquicardia ventriculares sin pulso que persiste a 3 o más intentos de desfibrilación y epinefrina, se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió una inyección rápida en vena periférica de amiodarona 300 mg diluidos en 20 ml de dextrosa al 5% (246 pacientes), o al grupo placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes que sobrevivieron (39%) al ser admitidos en el hospital, la amiodarona aumentó significativamente la posibilidad de resucitación y admisión en el hospital: 44% en el grupo tratado con amiodarona frente al 34% en el grupo tratado con placebo,  $p = 0,03$ . Después del ajuste por otros factores de resultado independientes, el *odds ratio* ajustado para la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario en el grupo de la amiodarona comparado con el grupo placebo fue de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,4;  $p = 0,02$ ). Más pacientes en el grupo de la amiodarona, comparado con el grupo placebo, sufrieron hipotensión (59% frente a 25%,  $p = 0,04$ ) o bradicardia (41% frente a 25 %,  $p = 0,004$ ).

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular que persiste a 3 intentos de desfibrilación y epinefrina, y a un intento de desfibrilación posterior, o con fibrilación ventricular recurrente tras un intento de desfibrilación eléctrica con éxito, se asignaron aleatoriamente para recibir amiodarona (5 mg por kilogramo de peso estimado, diluido en 30 ml de dextrosa al 5 %) y lidocaína simulando placebo, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y amiodarona simulando placebo conteniendo el mismo disolvente (polisorbato 80). De los 347 pacientes reclutados, la amiodarona aumentó significativamente la posibilidad de resucitación y admisión en el hospital: 22,8% en el grupo amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo de la lidocaína (2 pacientes de 167),  $p = 0,009$ . Después del ajuste por otros factores que pueden influir en la probabilidad de supervivencia, el *odds ratio* ajustado para la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario en pacientes que recibieron amiodarona comparado con los que recibieron lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,28 a 4,85;  $p = 0,007$ ). No hubo diferencias entre los grupos tratamiento en la proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por bradicardia con atropina o tratamiento vasopresor con dopamina o en las proporciones de pacientes que recibieron lidocaína en el grupo abierto. La proporción de pacientes en los que la asistolia ocurre tras los intentos de desfibrilación, después de la administración del medicamento inicial de estudio, fue significativamente mayor en el grupo que recibió lidocaína (28,9%) que en el grupo tratado con amiodarona (18,4%),  $p = 0,04$ .

#### Población pediátrica:

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

En estudios publicados se evaluó la seguridad de amiodarona en 1.118 pacientes pediátricos con varias arritmias. Se utilizaron las siguientes dosis en los ensayos clínicos pediátricos:

#### Oral

- Dosis de inicio: de 10 a 20 mg/kg/día de 7 a 10 días (o 500 mg/m<sup>2</sup>/día si se expresa por metro cuadrado),
- dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, podría variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m<sup>2</sup>/día si se expresa por metro cuadrado),

#### Intravenoso

- Dosis de inicio: 5 mg/kg de peso corporal de 20 minutos a 2 horas,
- Dosis de mantenimiento: de 10 a 15 mg/kg/día desde pocas horas a varios días.

Si fuera necesario un tratamiento por vía oral se podría iniciar de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la amiodarona es inusual y compleja, y no se ha dilucidado por completo.

#### Administración intravenosa

##### Absorción:

Después de la inyección, el efecto máximo se alcanza después de 15 minutos.

##### Distribución:

Después de este tiempo, hay distribución en el tejido y una rápida disminución del nivel plasmático en 4 horas.

Para lograr la saturación del tejido, el tratamiento debe continuarse por vía intravenosa u oral. Durante la saturación, la amiodarona se acumula particularmente en el tejido graso y el estado de estacionario se alcanza en un período de uno a varios meses.

Debido a estas características, se debe administrar la dosis de saturación recomendada para alcanzar la saturación rápida del tejido, que es el requisito previo para la eficacia terapéutica. La amiodarona se une en gran medida a proteínas (> 95%).

Un estudio en voluntarios sanos y pacientes después de la administración intravenosa de amiodarona mostró que los volúmenes de distribución calculados utilizando un modelo abierto de dos compartimentos son similares para ambos grupos. La eliminación de amiodarona después de la inyección intravenosa pareció ser biexponencial con una fase de distribución que duró aproximadamente 4 horas. El volumen de distribución muy alto combinado con un volumen aparente relativamente bajo para el compartimento central sugiere una distribución tisular extensa.

Los valores medios de distribución de amiodarona después de una dosis única de amiodarona i.v. (5 mg/kg en 15 minutos) son los siguientes: volumen de distribución central 0,2 L/kg y en fase estacionaria: 40-84 L/kg. Para su metabolito activo, el volumen de distribución en fase estacionaria: 68-168 L/kg.

##### Biotransformación:

La amiodarona se metaboliza principalmente a través de CYP 3A4 y también a través de CYP 2C8. La amiodarona y su metabolito, la desetilamiodarona, muestran un potencial *in vitro* para inhibir CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. La amiodarona y la desetilamiodarona también tienen el potencial de inhibir algunos transportadores como Gp-P y el transportador de cationes orgánicos (OCT2) (un estudio muestra un aumento del 1,1% en la concentración de creatinina, un sustrato de OCT2). Los datos *in vivo* describen interacciones con sustratos de CYP 3A4, CYP2C9, CYP 2D6 y Gp-P.



El principal metabolito activo de la amiodarona en humanos es la desetilamiodarona (DEA). Se cree que la enzima responsable de la desetilación es el citocromo P450 3A4.

#### Eliminación:

El clorhidrato de amiodarona tiene una vida media prolongada que varía entre los individuos entre 20 y 100 días.

La principal vía de eliminación es a través del hígado y la bilis. El 10% de la sustancia se elimina por vía renal.

Debido a la baja eliminación renal, la dosis habitual puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal.

Después de la interrupción, la amiodarona se excreta durante varios meses.

Los valores medios de eliminación de amiodarona después de una dosis única de amiodarona iv (5 mg/kg en 15 minutos) son los siguientes: aclaramiento: 90-158 ml/h/kg y  $t_{1/2}$ : 20-47 días. Para su metabolito activo, el aclaramiento: 197-290 mL/h/kg y  $t_{1/2} = t_{1/2}$  de amiodarona.

Un estudio en voluntarios sanos y pacientes después de la administración intravenosa de amiodarona informó que el aclaramiento sanguíneo total calculado utilizando un modelo abierto de dos compartimentos fue similar para ambos grupos. La eliminación de amiodarona después de la inyección intravenosa pareció ser biexponencial. Una inyección intravenosa en bolo de 400 mg dio una  $T_{1/2}$  terminal de aproximadamente 11 horas.

La edad, el sexo, las alteraciones de la función renal o hepática no tienen efectos marcados sobre la disposición de la amiodarona o su metabolito activo.

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios pediátricos controlados. En los limitados datos publicados disponibles en pacientes pediátricos, no se observaron diferencias en comparación con los adultos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la amiodarona produjo daño pulmonar (fibrosis, fosfolipidosis; en hámsteres, ratas y perros). La toxicidad pulmonar parece ser el resultado de la formación de radicales y la perturbación de la producción de energía celular. Además, la amiodarona causó daño hepático en ratas, perros, cerdos y babuinos. La amiodarona tuvo efectos indirectos sobre los lípidos séricos con cambios en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas.

En cuanto a los aspectos de genotoxicidad, se han realizado la prueba de Ames in vitro y la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo. Ambos estudios arrojaron resultados negativos.

El clorhidrato de amiodarona es una sustancia altamente fototóxica. Existe evidencia de que los radicales libres citotóxicos se forman en presencia de clorhidrato de amiodarona por irradiación UV. Esto no solo puede provocar reacciones fototóxicas agudas, sino también daños en el ADN (fotomutagenicidad) y efectos fotocarcinógenos posteriores. Hasta ahora, estos efectos secundarios potencialmente graves del clorhidrato de amiodarona no se han investigado experimentalmente. Por tanto, no se conoce el potencial fotomutagénico y fotocarcinogénico de la amiodarona.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la amiodarona provocó un aumento de los tumores foliculares tiroideos (adenomas y/o carcinomas) en ambos sexos con exposiciones clínicamente relevantes. Dado que los hallazgos de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigénico en lugar de genotóxico para este tipo de inducción tumoral. En el ratón, no se observaron carcinomas, pero se observó una hiperplasia folicular tiroidea dependiente de la dosis. Estos efectos sobre la tiroides en ratas y

ratones se deben muy probablemente a los efectos de la amiodarona en la síntesis y/o liberación de hormonas tiroideas. La relevancia de estos hallazgos para el hombre es baja.

En estudios de toxicidad para la reproducción, en ratas, la amiodarona ha mostrado efectos adversos potenciales sobre la fertilidad y el desarrollo posnatal. La amiodarona fue embriotóxica pero no teratogénica en ratas y conejos a dosis clínicamente relevantes.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Alcohol bencílico  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Amiodarona es incompatible con solución salina.

La utilización de equipos de administración o productos sanitarios que contengan materiales plásticos como DEHP (di- 2-etilhexilftalato) en presencia de amiodarona puede producir la dilución de DEHP. Con el fin de minimizar la exposición de los pacientes al DEHP, la dilución final de amiodarona para perfusión debe administrarse preferiblemente con materiales que no contengan DEHP.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Después de la dilución, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso durante 3 horas, 48 horas y 15 minutos a concentraciones de 1,2 mg/ml, 2,4 mg/ml y 15 mg/ml respectivamente a 20-25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Las jeringas deben conservarse en embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio transparente tipo I de 10 ml con tapón de émbolo de bromobutilo y émbolo de polipropileno.

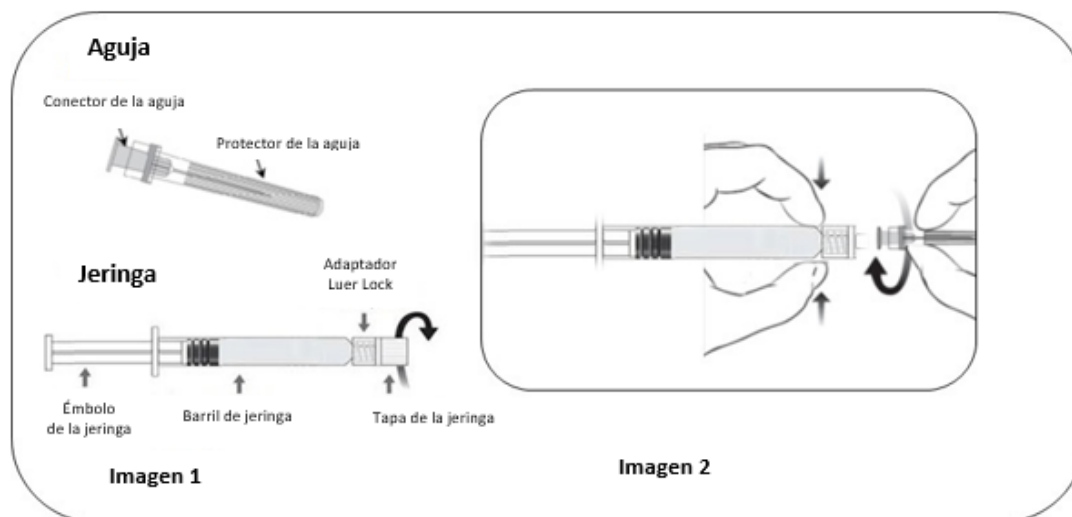
La jeringa de vidrio tiene una marca de graduación por ml hasta 10 ml.

Tamaño del paquete: 1 jeringa

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de su uso, el concentrado estéril debe inspeccionarse visualmente para verificar su claridad, partículas y la integridad del recipiente. La solución solo debe usarse si es una solución clara e incolora a amarillo pálido y el recipiente está intacto y no dañado.

### Instrucciones de manipulación y administración



- Desenrosque el tapón de la jeringa de vidrio girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj (como se ilustra en la imagen -1).
- Coloque la aguja en la jeringa conectando suavemente el eje de la aguja en el adaptador de bloqueo luer y gire un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta que sienta que se bloquea (como se ilustra en la imagen -2).
- Retire con cuidado el capuchón de la aguja tirando de él hacia afuera.
- Diluya más (ver sección 4.2) con dextrosa al 5% según las instrucciones para **inyección intravenosa**.

Antes de la administración por **perfusión intravenosa**, Amiodarona Accord debe diluirse según las instrucciones con dextrosa al 5%. Una jeringa de Amiodarona Accord diluida como se recomienda en 500 ml de dextrosa al 5% da como resultado una concentración de 0,6 mg/ml de amiodarona clorhidrato. Dada la estabilidad de la solución, no utilice concentraciones inferiores a 0,6 mg/ml y no añada otros medicamentos al líquido de perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para un solo uso.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U  
Moll de Barcelona, s/n. Edificio Est, 6ª planta. World trade center  
08039 Barcelona. España.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Febrero 2022

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2022